

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel CLOT né le 20 Juillet 1943 à Montpellier (Hérault)

Présentée et soutenue publiquement le

1970

LES GYNECOMASTIES

(A propos de 80 mammographies chez l'homme)

Président : Monsieur H. DESGREZ Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel CLOT né le 20 Juillet 1943 à Montpellier (Hérault)

Présentée et soutenue publiquement le

1970

LES GYNECOMASTIES

(A propos de 80 mammographies chez l'homme)

Président : Monsieur H. DESGREZ Professeur



A MA FEMME

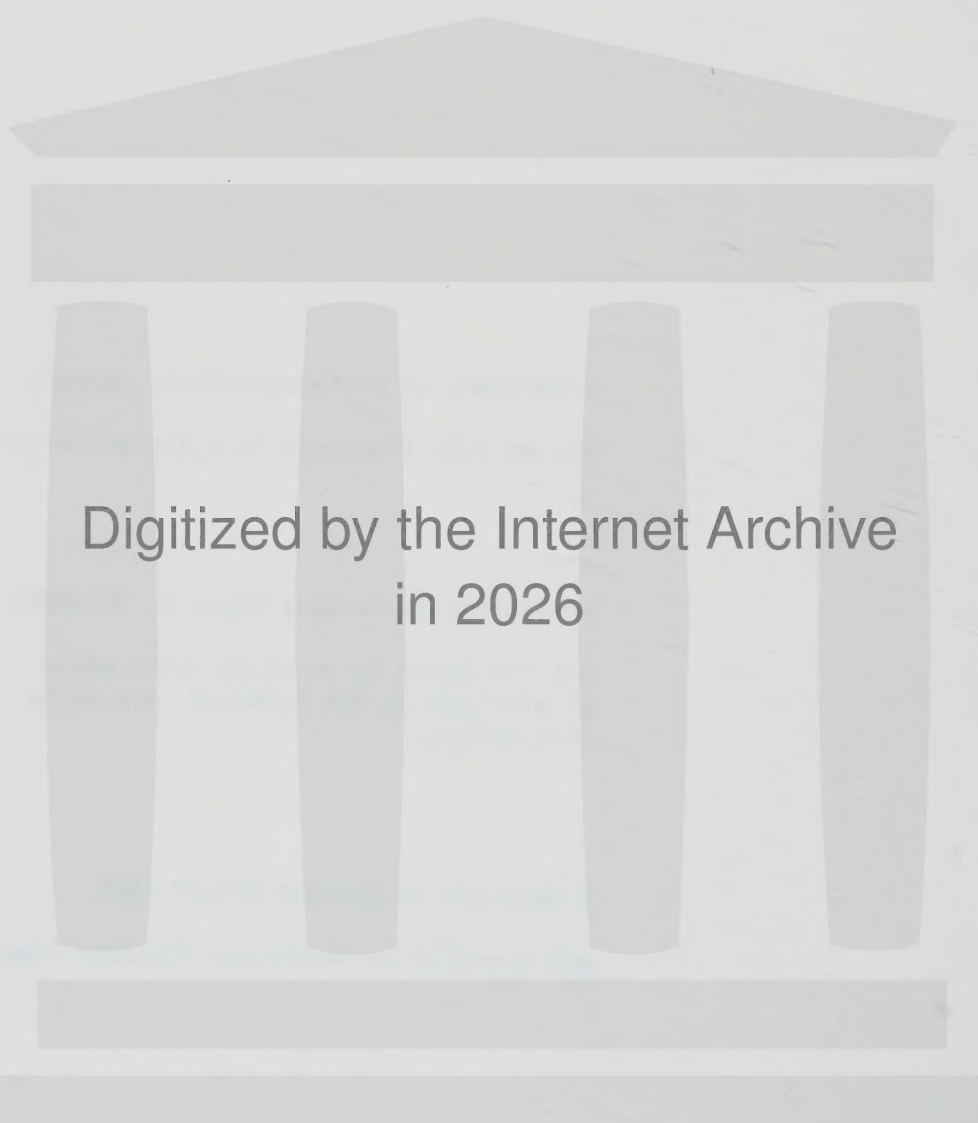
A MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Henri DESGREZ
qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Docteur Régis A. THIERREE
qui m'a donné le sujet de cette thèse
et m'a aidé de ses conseils lors de sa
réalisation.

A Monsieur le Docteur Robert LAMY
qui a assuré ma formation clinique dans son service.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550207_0029

Étude de 85 Mammographies

chez l'Homme

INTRODUCTION

Ce travail comporte deux parties :

- * la première est une étude de la mammographie chez l'homme, à partir de 85 examens provenant de la collection de Monsieur le Docteur R. A. THIERREE.
- * la deuxième est une étude bibliographique des gynécomasties.

Etude de 85 Mammographies

chez l'Homme

Ce lot de 85 malades ne permet pas d'établir des statistiques très rigoureuses des affections survenant sur le sein de l'homme, en raison de l'insuffisance relative du nombre d'observations, mais il est néanmoins suffisant pour dégager des notions d'ensemble.

Les examens les plus anciens ont été réalisés il y a une dizaine d'années, mais le plus grand nombre d'entre eux ont été réalisés récemment, car depuis quelques années on fait de plus en plus appel à la mammographie devant une affection du sein (chez l'homme comme chez la femme).

Naturellement l'examen radiographique est toujours accompagné d'un examen clinique approfondi et l'on doit toujours confronter les images radiologiques obtenues avec les renseignements cliniques et biologiques dont on dispose.

Dans cette série, les affections observées se répartissent de la façon suivante :

- 58 gynécomasties
- 17 adipomasties
- 4 tumeurs malignes
- 2 lipomes
- 1 adénofibrome
- 3 malades étant venus consulter pour des troubles subjectifs (sensitifs) ne présentaient aucune lésion du sein.

GYNECOMASTIES

Nous avons donc pu étudier 58 cas de gynécomastie.

Siège : La gynécomastie peut-être uni ou bilatérale, et dans ce cas être approximativement symétrique ou prédominer nettement d'un côté.

On a trouvé :

- 22 gynécomasties unilatérales gauches
- 7 formes bilatérales avec nette prédominance gauche
- 13 gynécomasties à peu près symétriques
- 8 unilatérales droites
- 8 avec nette prédominance droite

On retrouve donc la notion classique de plus grande fréquence des gynécomasties du côté gauche :

- * Levi-Valensi : 10 gauches pour 4 droites
- * Amalric : 7 gauches pour 3 droites
- * Wheeler : 16 gauches pour 22 droites

Les gynécomasties unilatérales ont très souvent une cause locale ou régionale :

- irritation locale mécanique ou irritation du système nerveux périphérique.
- causes broncho-pulmonaires pour lesquelles la gynécomastie est plus importante du côté des lésions.

Mais pour la plupart des autres gynécomasties, si celle-ci est souvent bilatérale, elle est parfois unilatérale sans qu'on trouve à cela une explication tout à fait satisfaisante, si ce n'est un éventuel facteur local favorisant.

Clinique - Aspect du sein

- son volume est très variable d'un individu à l'autre, allant du petit nodule rétromamelonnaire qui peut passer cliniquement inaperçu, jusqu'au sein d'aspect tout à fait féminin. Tous les intermédiaires sont possibles.

Le volume peut également être variable dans le temps pour un même individu : la taille du sein augmente plus ou moins rapidement, elle peut diminuer spontanément et une gynécomastie unilatérale peut se bilatéraliser secondairement.

- aréole : * soit aspect normal de l'homme
 * soit aspect plus ou moins féminisé avec augmentation de la surface de l'aréole, pigmentation importante et tubercules de Montgomery bien visibles.

- mamelon : il apparaît normal le plus souvent, rarement il est rétracté (nous l'avons observé une seule fois). quelquefois, impression d'infiltration du mamelon.

A la palpation on peut sentir :

- un nodule ferme juste derrière le mamelon
- une zone ferme plus ou moins étendue, pas très bien limitée, mais toujours reliée étroitement au mamelon.

- une sensation grenue comme pour les seins féminins.

La peau a l'épaisseur normale d'une peau d'homme de cette région, c'est à dire qu'elle est nettement plus épaisse que chez une femme. (une seule fois la peau était fine, et il s'agissait d'un malade atteint d'un syndrome de Klinefelter).

Deux fois on percevait un capiton localisé, mais les deux fois cette sensation tactile ne correspondait pas à une anomalie, radiologiquement, sauf peut-être une densité plus importante du tissu conjonctif.

Dans ces cas une palpation attentive permet d'affirmer qu'il n'y a pas d'adhérence de la masse à la peau, et elle recherche au niveau de l'autre sein une modification de consistance surtout dans la région rétro-mamelonnaire ; la bilatéralité de la tuméfaction permet d'affirmer presque à tout coup qu'il s'agit d'une gynécomastie.

Dysesthésies : elles ne sont pas constantes (15 fois). Elles peuvent être perçues spontanément ou ressenties seulement lors de la palpation. Leur intensité est rarement importante, mais il arrive qu'elles soient une gêne notable pour le malade. Ces troubles sensitifs peuvent être :

- le plus souvent sensation de tension douloureuse, de congestion exagérée par la palpation.
- assez souvent sensation de picotements, de lancements.
- quelquefois simple hyperesthésie de contact.

Ecoulement par le mamelon : dans le cadre des gynécomasties un écoulement est très rare. Nous l'avons noté deux fois (écoulement séreux pur) :

Dans un cas il s'agissait d'une gynécomastie associée à une dilatation kystique des canaux galactophores (mise en évidence par une galactographie et confirmée par la suite par un examen histologique).

Dans l'autre cas, il s'agissait d'une gynécomastie nodulaire unilatérale chez un jeune homme de 18 ans.

Mammographie

On se heurte à quelques difficultés techniques du fait du faible volume de sein chez l'homme.

- la compression réalise un étalement de la glande et homogénéise l'épaisseur traversée par le rayonnement.

- l'incidence de profil est toujours réalisable, même pour les seins les plus petits ; l'incidence de face (crânio-podale) est presque toujours possible. On réalise parfois des clichés localisés soit pour étudier le prolongement axillaire, soit pour préciser une image notée sur les clichés standards.

Images obtenues : On peut voir trois aspects différents :

Image nodulaire (cliché 2) : arrondie, attenante au mamelon et de densité sensiblement homogène. La taille de ce nodule peut atteindre plusieurs centimètres, nous l'avons observée 21 fois soit environ 40 % des cas.

Image d'aspect dendritique (cliché 1) : Opacité maximale derrière le mamelon et s'enfonçant en profondeur dans le tissu graisseux par des prolongements allant en divergeant et en s'amincissant. Cette image correspond à une prolifération presque exclusive du tissu conjonctif. 18 fois soit environ 35 % des cas.

Aspect du sein féminin

- * soit une image très dense avec très peu de tissu graisseux comme on en voit chez les jeunes nullipares (cliché 4).
- * soit image de sein féminin au stade d'involution sclérolipomateuse (cliché 3).

La mammographie permet donc :

- devant un gros sein d'affirmer qu'il s'agit d'une gynécomastie
- devant une tuméfaction semblant cliniquement n'atteindre qu'un sein, elle peut parfois mettre en évidence une gynécomastie bilatérale ce qui en facilite beaucoup le diagnostic. Il ne faut pas oublier cependant qu'un cancer du sein peut provoquer l'apparition d'une gynécomastie controlatérale.
- permet de surveiller l'évolution des affections du sein.

ADIPOMASTIE (cliché 5)

17 cas.

Cliniquement : la palpation donne une impression de consistance assez molle et très homogène ; on ne sent aucune modification de consistance, aucune impression de tumeur et pas de sensation de tissu glandulaire grenu.

Il faut noter que deux fois l'adipomastie était unilatérale.

Mammographie : les différents clichés montrent pour tout le sein un aspect homogène, transparent aux rayons X comme l'est le tissu graisseux. C'est l'aspect d'un sein vide.

L'adipomastie s'observe le plus souvent dans les cas suivants :

- chez les obèses
- chez les personnes âgées
- chez les anciens sportifs
- assez souvent lors de l'adolescence. Certains lui accordent alors dans ce cas la même valeur qu'à une gynécomastie.

Presque toujours l'adipomastie n'a de particulier que sa localisation au niveau du sein.

CANCER DU SEIN

4 observations.

On retrouve chez l'homme les différents aspects radiographiques décrits pour la femme. Parmi les quatre observations on notait deux aspects :

- opacité à contours irréguliers avec spicules, les contours de la tumeur sont irréguliers et elle émet des prolongements irréguliers, réalisant un aspect étoilé très évocateur.
- opacité nodulaire arrondie ou ovalaire, à contour finement irrégulier et parfois quelques irrégularités.
- il faut accorder une grande importance aux signes associés :
 - * constatation d'une dimension radiologique inférieure à la dimension perçue cliniquement (la différence est due à la réaction inflammatoire péritumorale).
 - * microcalcifications : très petites et groupées, affirment le diagnostic quand elles sont présentes, mais on ne les observe que dans 20 % des cas environ.
 - * augmentation du calibre des vaisseaux (V.C.A.).
 - * orientation du tissu conjonctif.

Sur le Cliché 7 on voit des microcalcifications, des vaisseaux de taille importantes et les spicules.

Les autres aspects de cancer du sein que l'on voit chez la femme ont été observés chez l'homme (forme oedémateuse diffuse) mais il semble qu'ils soient de constatation tout à fait exceptionnelle.

Le cancer est parfois très difficile à discerner au sein d'une gynécomastie.

ADENOFIBROMES

Un cas confirmé par l'histologie (cliché 8).

On voit une tumeur arrondie à contours nets, réguliers au sein d'une gynécomastie importante.

Ces tumeurs sont rares.



LIPOMES

Deux cas.

Ces tumeurs, formées de tissu graisseux qui prolifère, repoussent autour d'elles le tissu conjonctif qui les entoure de ses ramifications qui se trouvent relativement plus nombreuses et orientées dans l'ensemble pour cerner la tumeur.

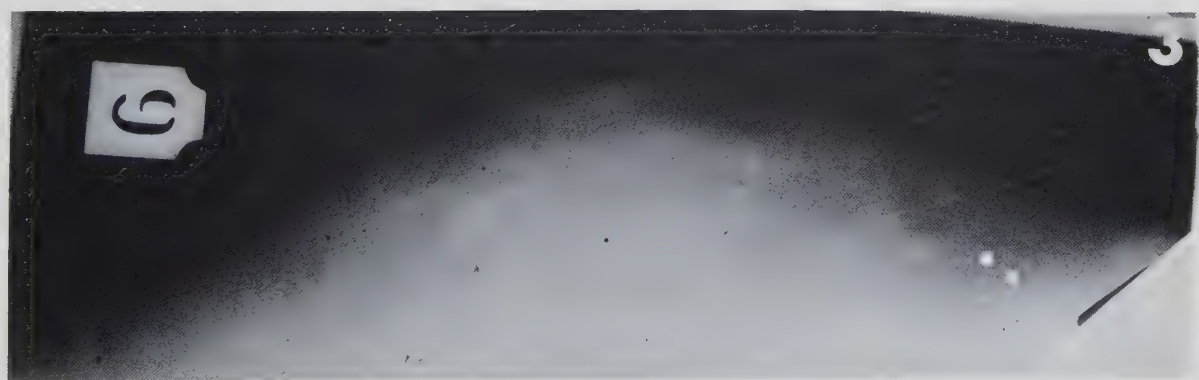
Dans un cas il s'agit d'un lipome assez petit (2 cm dans sa plus grande dimension) situé au sein d'une gynécomastie.

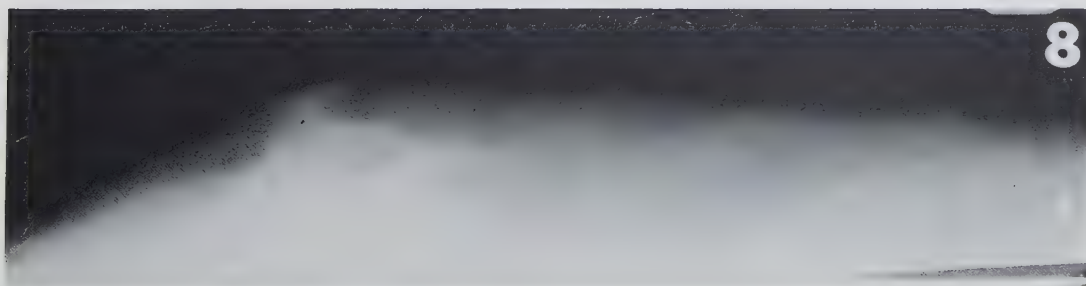
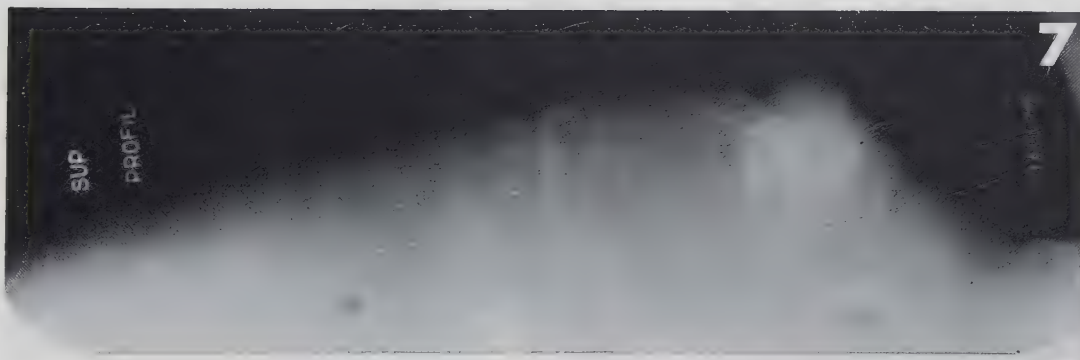
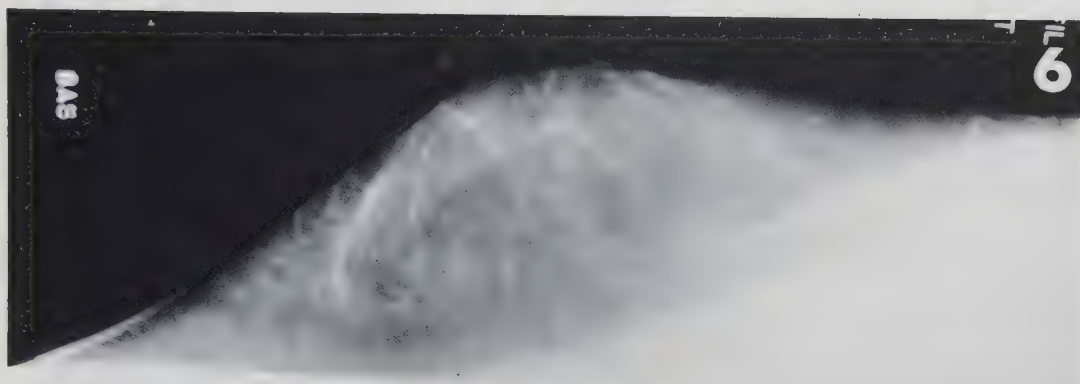
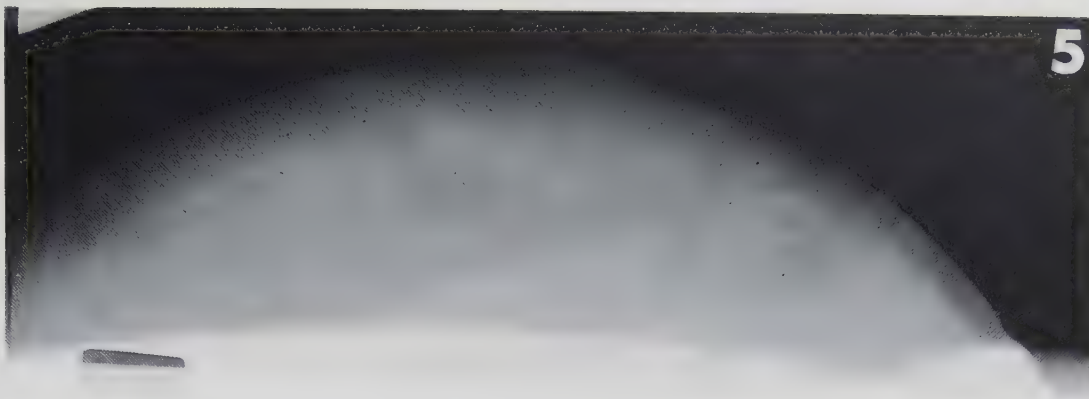
Dans l'autre cas (cliché 6) il constitue à lui seul la tuméfaction du sein.

L'aspect radiologique est celui d'une "tumeur fantôme" car transparente aux rayons X et limitée par le tissu conjonctif refoulé.

Certains ont rapporté des cas de kyste chez l'homme.

Des aspects d'infection chronique peuvent aussi se voir.





Les Gynécomasties

DEFINITION

"Si on s'en tenait à la définition étymologique : mammelle féminine il y aurait bien peu de cas". (DA SILVA HORTA)

En réalité, on applique le terme de gynécomastie à tous les états pathologiques où le sein de l'homme prolifère par augmentation du tissu propre (parenchyme et stroma de la glande).

HISTOLOGIE

En effet, la présence de lobules acineux est très rare et hormis certains cas de gynécomasties par chorio-épithéliome et les hermaphrodismes (qui ne doivent pas entrer dans ce cadre) elle n'est jamais rencontrée.

La lésion constante est l'hyperplasie des canaux galactophores :

- multiplication des ramifications
- multiplication cellulaire qui réalise un épaississement des parois avec prolifération fibreuse plus ou moins intense.

Hyperplasie des canaux avec ramifications régulières et équilibrées, peu à peu englobés dans un tissu fibreux, très nombreuses chez l'adolescent, moins chez l'homme âgé.

Hyperplasie épithéliale.

Hyperplasie myoépithéliale moins importante que la prolifération épithéliale.

Stroma fibreux : il est important, et dans beaucoup de cas il domine le tableau.

Donc, la gynécomastie représente non pas une dysplasie mais un phénomène d'hyperplasie portant aussi bien sur les canaux que sur le stroma.

Etiologie

CAUSES LOCO-REGIONALES

Elles provoquent une gynécomastie unilatérale.

1) Irritation mécanique

- * traumatisme unique et important.
- * plus souvent traumatisme peu important mais souvent répété :
 - corset plâtré (cas de Klotz).
 - bretelle du sac à dos des soldats (cas de Webster).
 - joueurs de golf.

2) Irritation nerveuse périphérique

- * polynévrite et syndrome de Guillain Barré (2 cas rapportés par Grossiord et Beaulieu).
- * zona thoracique intéressant les racines D4, D5 et D6 (cas de Seille et Coll. rapporté par Michon).
- * gynécomastie unilatérale droite chez un garçon de treize ans, coïncidant avec des naevi pigmentaires dans le métamère correspondant (cas de Klotz).
- * éclat de grenade au contact du 5° nerf intercostal du même côté qu'une gynécomastie unilatérale (cas de Lecène).
- * dystrophie myotonique (3 cas rapportés par Madler et Steiger).

3) Irritation médullaire

- * gynécomastie avec syndrome pyramidal unilatéral homolatéral (J. Decourt).
- * myélite d'Erb et poliomyélite antérieure aiguë (Grossiord et Beaulieu).
- * paraplégie traumatique (Cooper : 4 fois sur 16 paraplégies traumatiques).
- * syringimyéliées hautes.

- 4) Dans les causes loco-régionales on peut ranger les tumeurs bronchiques, car on invoque comme pathogénie dans ce cas une modification des conditions circulatoires provoquée par la tumeur. Nous étudions cette étiologie plus loin.

CAUSES BRONCHO-PULMONAIRES

Elles représentent 8 à 12 % des gynécomasties.

I) CANCER BRONCHIQUE

La gynécomastie fait ici partie des syndromes paranéoplasiques c'est à dire :

- qu'elle n'a pas de caractères spécifiques propres
- qu'elle a une dominance clinique (à tel point qu'elle est souvent révélatrice de la tumeur elle même)
- qu'il existe un parallélisme évolutif entre la gynécomastie et l'affection maligne responsable

Il faut distinguer :

A) Le syndrome dysacromélie-gynécomastie

La dysacromélie est le plus souvent une ostéo arthropathie hypertrophiante qui est presque toujours accompagnée d'une périostite engainante des os longs.

La gynécomastie est le plus souvent discrète et bilatérale (3 fois sur 4 pour Bariéty). Lorsqu'elle est unilatérale, elle est homolatérale à la tumeur.

Pour Levi-Valensi, la fréquence de ce syndrome est de 3 %.

L'apparition de la gynécomastie est le plus souvent tardive par rapport à la dysacromélie (plusieurs mois après celle-ci) mais néanmoins, elle précède le dépistage du cancer dans la plupart des cas. L'évolution de ce syndrome n'est pas influencé par les traitements symptomatiques. Ce syndrome possède donc une valeur diagnostique très grande (du fait qu'on l'observe avant même d'avoir pu dépister la tumeur elle-même) et aussi une valeur pronostique péjorative, l'issue fatale survenant souvent moins d'un an après l'apparition de ce syndrome (Bariéty)

B) Gynécomasties isolées

Elles représentent 4,8 % des gynécomasties selon Wheeler.

Elle entre alors dans le cadre des troubles endocriniens qui accompagnent les mitoses bronchiques, avec les hypercorticismes et les hyperthyroïdies.

Sa pathogénie est difficile à élucider car on observe des gynécomasties unilatérales. On observe une modification de la vascularisation pulmonaire : un élargissement du lit vasculaire.

En conséquence, la gynécomastie, isolée ou associée à une dysacromélie est assez fréquente et souvent révélatrice du cancer bronchique.

TUBERCULOSE PULMONAIRE TRAITEE

Avant l'apparition de l'isoniazide et de l'éthionamide, on n'observait pas de gynécomasties chez les tuberculeux. Wheeler en 1954 dans une étude portant sur 160 gynécomasties n'en rapportait aucune. Mais depuis cette époque les observations se multiplient.

La fréquence de survenue d'une gynécomastie chez les tuberculeux n'est actuellement pas négligeable :

* pour l'isoniazide Molina la retrouve chez 1,5 % des tuberculeux, Koang et coll. chez 3 % des tuberculeux.

Leurs observations concernent aussi bien des sujets jeunes que des sujets âgés.

* pour l'éthionamide Gernez Rieux la retrouve 9 fois sur 200 malades, soit une fréquence de 4,5 %, Tacquet : 3,5 %, Veran : 7 %.

Caractères de cette gynécomastie : il existe une prédisposition du côté gauche (pour Molina 9 gauches pour 6 bilatérales et 1 droite).

Biologie : pour l'isoniazide :

- diminution importante de l'élimination des 17 cétostéroïdes.
- hyperoestrogénie avec augmentation des phénolstéroïdes.
- augmentation très importante du taux de folliculine.

pour l'éthionamide :

- hyperoestrogénie mais folliculine peu augmentée.

Il semble que ce soit le traitement lui-même qui soit la cause de la gynécomastie. En effet, la durée du traitement n'a jamais été inférieure à deux ou trois mois avant son apparition et elle apparaît bien plus souvent pour les doses élevées que pour les doses moyennes (pour l'éthionamide il faut une dose de 1 gramme par jour pendant au moins deux mois pour que se manifeste la gynécomastie).

Mécanismes d'apparition :

- carence en vitamine B6. L'épreuve de charge au tryptophane permet de la mettre en évidence une fois sur trois environ (Molina). L'isoniazide, possédant une fonction hydrazide se combine au phosphate de pyridoxal, d'où une élimination urinaire massive de vitamine B6. Cette carence en vitamine B6 entraîne une altération de la fonction antioestrogénique du foie. Les oestrogènes n'étant plus détruits ou l'étant moins, s'accumulent dans le sang ; les dosages biologiques confirment cette théorie. Lors des traitements par l'éthionamide, il semble qu'il faille plutôt invoquer une toxicité du produit lui-même pour le foie, provoquant elle aussi un défaut de dégradation des oestrogènes (Roujeau).

- Molina invoque une action directe de l'isoniazide sur les glandes endocrines. L'INH agit expérimentalement sur les cellules basophiles de l'hypophyse. Les expériences de Delay montrent que l'INH stimule les noyaux hypothalamiques par l'intermédiaire du L.C.R., et à travers l'hypothalamus, l'hypophyse elle-même. Mais expérimentalement il est impossible de produire une gynécomastie, et Molina rapporte le cas d'une gynécomastie qui est apparue chez un tuberculeux avant traitement.

Il existe donc un facteur de prédisposition individuelle qui pourrait être l'état de dénutrition.

AUTRES CAUSES THORACIQUES

En dehors de ces deux grandes causes la gynécomastie n'est retrouvée que de façon exceptionnelle et dans les cas suivants :

1) Infections prolongées ou troubles respiratoires importants :

- bronchectasie
- kystes aériens
- abcès du poumon
- emphyseme pulmonaire
- pleurésie et pneumothorax

2) Tumeurs hormono sécrétantes

- chorioépithéliomes thoraciques

CAUSES TESTICULAIRES

I) CAUSES TUMORALES

Les tumeurs testiculaires sont rares. Dixon et Moore (1952) en fixent la fréquence à 2,88 pour 100.000 personnes pour les années 1940-1947 dans l'armée américaine, chez des hommes âgés pour la plupart de 20 à 30 ans. Ils ont calculé que la fréquence pour la population civile des Etats-Unis, entre 18 et 44 ans est de 3,14 pour 100.000.

Une analyse couvrant la période 1957-1962, rapportée par Collins et Pugh montre que sur Dix millions d'anglais la fréquence est de 2,3 pour 100.000.

Classification des tumeurs du testicule (anatomie pathologique) :

Tumeurs non germinales

- * spécifiques : tumeur du syncytium de Sertoli
tumeur à cellules intersticielles (de Leydig)

- * non spécifiques : comprennent les exceptionnelles tumeurs du mésenchyme commun, n'ayant en dehors de leur localisation aucune particularité (fibrome, sarcome fibroblastique, lymphosarcome).

Tumeurs germinales

- * adultes : Séminome spermatocytaire
- * dysembryonnaires : tératomes à forme embryôide
tératomes à tissu différencié
tératomes avec éléments néoplasiques unitissu-
laires : chorioépithéliomes.

On a observé des gynécomasties à l'occasion de :

- * tumeurs à cellules de Leydig
- * tumeurs embryonnaires
- * tumeurs du syncytium de Sertoli
- * séminomes spermatocytaires

A) Tumeurs à cellules de Leydig

En 1954, Dalgaard et Hesselberg relevaient 94 cas dans la littérature et de nombreux autres rapportés depuis.

Elles représentent, par rapport au total des tumeurs testiculaires une proportion de 1,5 à 2 % environ.

- Dixon et Moore en 1952 : 1,2 %

- Ward en 1960 : 2 %

- Collins et Pugh : 14 cas pour 995 tumeurs, soit 1,4 %.

Ces tumeurs sont presque toujours bénignes ; la proportion d'évolutions malignes est inférieure à 10 pour cent.

Elles surviennent entre 20 et 60 ans chez l'adulte, mais aussi très souvent chez de jeunes garçons : Bishop, Van Meurs, Willcox et Arnold en 1960 retrouvent dans la littérature 25 cas apparus entre 2 et 9 ans.

Clinique

La gynécomastie est présente une fois sur trois environ :

- Dixon et Moore : 1 cas pour 27 tumeurs

- Collins et Pugh : 6 cas pour 14 tumeurs

- Guinet : 9 cas pour 40 tumeurs, presque toujours bilatérales et symétriques. Elle est d'autre part d'apparition précoce et souvent même révélatrice de la tumeur.

Magendie rapporte le cas d'un homme de 32 ans qui présentait une gynécomastie depuis 3 ans environ quand on a découvert la tumeur testiculaire.

Brogard en 1967 rapporte le cas d'un jeune homme de 19 ans pour lequel l'apparition de la gynécomastie précédait de presque un an la découverte d'une petite tumeur du pôle inférieur du testicule.

Ces tumeurs quand elles surviennent chez l'adulte s'accompagnent de peu de troubles endocriniens, mais chez le garçon elles déterminent une pseudo-puberté précoce.

Autres symptômes :

- diminution de la libido

- diminution de taille de l'autre testicule (avec une absence ou un arrêt de la spermatogénèse une fois sur deux pour Collins et Cameron).

Troubles endocriniens

Le taux d'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes n'est habituellement pas modifié.

Une élimination anormalement élevée de prégnandiol urinaire est fréquemment retrouvée dans 2/3 des cas selon Brogard. Cette augmentation est cependant modérée.

L'augmentation de l'excrétion urinaire des phénolstéroïdes n'est retrouvée que dans 1/3 des cas selon Guinet et Coll. Mais un taux élevé de l'élimination des phénolstéroïdes a été noté dans plusieurs observations de tumeurs testiculaires intersticielles sans gynécomastie.

Le devenir de la gynécomastie après ablation de la tumeur génitale est mal précisé ; dans presque toutes les observations rapportées il est signalé qu'après l'intervention le volume des seins diminue. Ce qui surtout régresse très rapidement ce sont les phénomènes de tension douloureuse au niveau des glandes mammaires.

Les troubles endocriniens s'amendent eux aussi après l'intervention.

En conséquence :

Chez les malades atteints de tumeur à cellules de Leydig, on note souvent une gynécomastie d'apparition précoce et régressant plus ou moins après ablation de la tumeur, en même temps que les désordres endocriniens qui semblent être la cause de la gynécomastie disparaissent ou s'amendent nettement.

B) Tumeurs embryonnaires - tératomes

Ces tumeurs sont relativement fréquentes (32 % des tumeurs testiculaires selon Collins et Pugh) et en règle malignes.

Peu de cas de gynécomastie ont été rapportés à ce jour.

D. G. Wright cite le cas d'un homme de 37 ans qui présentait une gynécomastie depuis six semaines quand on a découvert une élimination très élevée de gonadotrophines chorioniques (6.400 unités) ainsi qu'une élimination élevée d'oestrogènes.

Daly cite le cas d'un homme de trente ans qui présentait une gynécomastie depuis deux mois quand on lui a découvert une tumeur du pôle inférieur du testicule droit. L'élimination d'oestrogènes était nettement élevée alors qu'il n'y avait pas d'élimination de gonadotrophines.

Ces tumeurs peuvent survenir à tous les âges de la vie : de 6 mois à 76 ans, mais le maximum de fréquence se situe entre 20 et 44 ans. Il s'agit donc de tumeurs hormono sécrétantes, l'hormone en cause pouvant être un oestrogène ou une hormone gonadotrophine chorionique, selon le tissu présent dans la tumeur.

Dans les cas décrits la gynécomastie a très rapidement régressé puis disparu après exérèse de la tumeur testiculaire, sauf si il existe des métastases sécrétantes. (cas de Wright).

C) Tumeurs du syncytium de Sertoli

Ces tumeurs sont tout à fait exceptionnelles. Sur leur série de 995 tumeurs du testicule, Collins et Pugh n'en relèvent que six. L'âge de survenue se situe entre 6 et 35 ans.

On observe un syndrome de féminisation. Il est admis actuellement que les cellules de Sertoli possèdent une sécrétion hormonale ; cette hormone est un oestrogène, l'inhibine qui agit sur l'hypophyse par un

mécanisme de feed-back pour régler la sécrétion de FSH. Une absence ou une diminution de sécrétion d'inhibine lève l'inhibition hypophysaire d'où hypersécrétion des hormones somatotrope et lutéotrope (prolactine) et développement de la glande mammaire.

D) Séminomes

Ce sont les plus fréquentes des tumeurs du testicule. (40 % des cas environ) ; elles sont issues des cellules provenant de l'épithélium germinale du testicule mûre. On les observe toujours après la puberté et rarement après 50 ans.

La constatation d'une gynécomastie est exceptionnelle.

II CAUSES NON TUMORALES

Atrophies testiculaires

- * gynécomastie lépreuse (Natali et Caffarena)
- * après orchite bilatérale (ourlienne en particulier)
- * après irradiation du testicule
- * cryptorchidie : il est d'ailleurs frappant de remarquer que les tumeurs testiculaires surviennent souvent des testicules qui sont ou qui ont été en position ectopique : 5,9 % des tumeurs rassemblées par le Testicular Tumor Panel and registry (TTP and R).
- * traumatismes (Michon) : la gynécomastie apparaît dans un délai de deux mois et demi à un an.
 - blessure par éclat d'obus (thèse de Decléty 1919)
 - coup de pied de cheval (Condomine 1920)
 - Torsion du testicule, compression par volumineuse hydrocèle
 - traumatisme calorique des chauffeurs de navire ou de haut fourneaux (Gilbert Dreyfus, Franck et Savoie)

Gynécomasties familiales (Linquette et Gasnault)

1) Les gynécomasties avec cryptorchidies familiales

Sur 120 cas de gynécomasties, Ljungberg en a relevé 6 cas. Les sujets ont un phénotype masculin, leur sexe chromosomique est mâle et ils sont atteints de manifestations d'hypogonadisme. La gynécomastie serait due à un gène autosomique récessif ou dominant.

2) Les gynécomasties familiales sans hypogonadismes

Elles sont plus fréquentes. Elles ont été étudiées par Wallach (1962) Gwinup et Coll. (1965) et Vague (1965). Le caryotype de ces malades est masculin. La biopsie testiculaire montre un arrêt de la maturation tubulaire et une diminution des cellules de Leydig.

Syndrome de Klinefelter (Michon)

- Syndrome de Klinefelter vrai

Pourvu d'une chromatine féminine (Bradburg et Coll. Gilbert Dreyfus) avec caryotype : XXY, XXXY, ou XXYY.

- Syndrome de Klinefelter faux (Gilbert Dreyfus et Coll.)

ou masculin, plus rare que le précédent (21 fois sur 107 d'après Melson). Le caryotype est XY. Il résulterait soit de lésions testiculaires acquises pendant la vie foetale (traumatismes, infections), soit d'atteinte diencéphalique (Bricaire et Belaisch, Klotz et Bydlowski). La principale modification est une atrophie testiculaire avec hyalinisation des tubes séminifères et azoospermie alors que l'intégrité des cellules intersticielles est conservée. Ces malades ont un léger aspect eunuchoïde, mais des caractères sexuels secondaires normaux (puissance sexuelle, verge, développement pileux). Giorgi a étudié 19 cas de Klinefelter et a noté des troubles endocriniens constants :

- taux élevé de FSH urinaire
- taux faible de 17 céstostéroïdes
de prégnandiol, prégnanetriol et oestrone
- taux normal d'oestradiol et d'oestriol

Si la gynécomastie est de règle et apparaît habituellement à la puberté, elle n'est pas constante et peut apparaître plus tardivement.

Pour Giorgi les variations des stéroïdes sont un peu plus marquées chez les sujets sans gynécomastie.

La gynécomastie des syndromes de Klinefelter semble due à une modification du rapport oestrogènes/androgènes.

Syndrome de Morris (testicule féminisant)

Ces sujets ont l'apparence et le psychisme de femmes tout à fait normales bien qu'ils aient des testicules et un caryotype XY.

Les seins ont un aspect normal, sont souvent opulents bien qu'uniquement galactophoriques.

Il s'agit d'une insensibilité des récepteurs à une incitation endocrinienne normale (inertie génétique des organes cibles à l'action des hormones).

CAUSES CORTICO SURRENALIENNES

I) Hyperplasie surrénale congénitale féminisante

Il s'agit d'une forme exceptionnelle décrite en 1955 par Prader et Gurtner. Elle réalise un tableau de pseudo hermaphrodisme masculin chez des sujets génétiquement mâles. Les surrénales sont hypertrophiées ; il n'y a pas d'excès de 17 céto stéroïdes dans les urines.

On invoque comme pathogénie un trouble enzymatique héréditaire entravant à un stade très précoce la synthèse des stéroïdes, probablement la transformation des stéroïdes delta 4 en delta 5.

II) Syndrome féminisant de la période prépubertaire

Wilkins rapporte le cas d'un garçon de cinq ans atteint d'une tumeur cortico-surrénale bénigne avec gynécomastie.

III) Syndromes surrénaux de l'âge adulte

La surrénale secrète non seulement des androgènes mais aussi des oestrogènes.

a) Tumeurs féminisantes de la surrénale

Il en existe actuellement environ soixante cas connus.

L'expression hormonale dénonce cliniquement la maladie avec plus ou moins de précocité.

Clinique : La gynécomastie est l'expression clinique majeure. Elle apparaît rapidement chez des sujets dont l'andrisme était jusqu'alors tout à fait normal. Cette gynécomastie est harmonieuse, de consistance souple, parfois un peu sensible. L'activité sexuelle est souvent amoindrie, les testicules sont un peu mous.

Biologiquement :

- les taux d'oestrogènes ont été étudiés dans 30 cas : selon Stewart et coll. l'élimination est massive (supérieure à 100 micro grammes)
- le prégnandiol est variable
- les 17 céto stéroïdes totaux sont le plus souvent peu modifiés
- les 17 hydroxy cortico stéroïdes sont élevés
- le test de Thorn donne une réponse nulle

Etiologie - évolution : La fréquence maxima se situe entre 20 et 40 ans. Il s'agit toujours de tumeurs malignes dont le pronostic est très sombre : sur 49 cas colligés par Stewart 31 sont décédés, dans trois autres cas des métastases étaient connues. Les cas de récurrence concernent surtout des sujets jeunes.

b) Hyperplasie cortico-surrénalienne

Il n'est pas rare d'observer des sujets gynoïdes, généralement obèses, présentant un développement mammaire plus ou moins important et chez lesquels un certain degré d'hypercorticisme surrénalien peut-être mis en évidence ; les épreuves de stimulation par l'ACTH et surtout de freinage par les corticoïdes de synthèse permettent d'affirmer la nature purement hyperplasique des lésions.

- Wallach : 34 cas
- Decourt, Jayle : 39 cas.

c) Syndrome de Cushing

La grande rareté des gynécomasties s'explique sans doute par la rareté de l'hyperoestrogénie. Quand celle-ci existe elle demeure modérée, et sans doute elle est inapte à produire un effet gynécomastiant du fait de la plus forte élévation des composés de la série des androgènes (Tourneur).

d) Quelques cas de gynécomastie ont été décrits chez des addisonniens.

La cortico-surrénale est donc quelquefois cause de gynécomastie, mais le total des cas regroupant les diverses étiologies ne doit pas dépasser de beaucoup la centaine.

CAUSES HEPATIQUES ET NUTRITIONNELLES

A) HEPATIQUES

1) Cirrhoses alcooliques

De nombreux auteurs ont étudié le retentissement endocrinien des cirrhoses du foie, en particulier, J. Dubarry, J. Rivière, A. Lemaire. parmi ceux-ci les troubles les plus fréquents sont d'ordre génital.

Chez l'homme on trouve impuissance, atrophie testiculaire, absence de libido, tendance à la disposition féminine des poils pubiens et gynécomastie. Si celle-ci est relativement fréquente elle l'est toute-fois nettement moins qu'on ne le pensait il y a dix ou quinze ans.

Ce tableau s'accompagne

- hypoandrogénie avec diminution de l'élimination des 17 céto stéroïdes urinaires

- hyperoestrogénie

- atrophie testiculaire et hyalinisation des tubes séminifères

Ces troubles ne sont pas imputables à la cachexie mais à l'alcoolisme chronique.

2) Cirrhoses pigmentaires

Elles s'accompagnent presque toujours d'un syndrome endocrinien dominé par l'insuffisance gonadique. Les manifestations en sont :

- impuissance, chute du poils pubiens et axillaires, atrophie de la verge et des testicules, et, gynécomastie.

3) Quelques cas de gynécomasties survenues au cours de l'évolution d'hépatite ou du cancer du foie ont été rapportés.

Pour toutes ces gynécomasties d'origine hépatique il existe une augmentation du rapport oestrogènes/androgènes. Ceci est dû avant tout au fait que le foie ne dégrade plus suffisamment les oestrogènes (on sait que ceux-ci sont normalement dégradés au niveau du foie par oxydation et, que chaque fois qu'il existe une altération grave des fonctions des cellules hépatiques, cette dégradation se fait mal). Il existe d'autre part d'autres mécanismes qui interviennent dans l'apparition de la gynécomastie : l'avitaminose B6 et l'atrophie testiculaire.

B) NUTRITIONNELLES

1) Grandes dénutritons

Jacobs, Platt, Klatskin, rapportent de nombreux cas de gynécomasties chez des prisonniers rapatriés. On en onserve aussi pour les affections longues et cachectisantes. Dans tous les cas, on trouve une élimination urinaire des 17 céto stéroïdes nettement abaissée.

2) Béri-béri

Amalric rapporte un cas de gynécomastie.

GYNECOMASTIES PHYSIOLOGIQUES

Crise mammaire du nouveau-né

Elle se voit chez un tiers des enfants des deux sexes, et peut s'accompagner ou non d'écoulement (lait de sorcière).

La gynécomastie est due alors à l'imprégnation de l'enfant par les hormones maternelles qui ont franchi la barrière placentaire avant l'accouchement.

Gynécomasties de la puberté

Maranon estime qu'elles intéressent 36 % des adolescents. Nydick la retrouve dans 39 % des cas dans une étude portant sur 1.890 adolescents.

Hirschberg a étudié systématiquement des enfants jusqu'à la puberté et particulièrement les taux d'androgènes et d'oestrogènes :

- la sécrétion d'oestrogènes commence vers dix ans, augmente alors rapidement pour passer par un maximum vers l'âge de douze ans.
- la sécrétion d'androgènes augmente lentement, à partir de l'installation de la fonction leydigienne du testicule, et n'est maximale que vers la vingtième année.

Il en résulte qu'il existe pendant plusieurs années, aux environs de la puberté une augmentation du rapport oestrogènes/androgènes.

Decourt et Jayle ont étudié 49 adolescents porteurs de gynécomasties et semblant isolées :

* la gynécomastie apparaît entre 13 et 15 ans, et son développement coïncide presque toujours (35 fois sur 49) exactement avec celui des caractères sexuels secondaires. Cette gynécomastie est le plus souvent bilatérale et symétrique.

* les études biologiques se sont révélées strictement normales 36 fois sur 49 ; les autres fois, Jayle et Decourt n'ont relevé qu'un léger hypercorticisme associé à une obésité.

CAUSES ENCEPHALIQUES

1) CAUSES HYPOPHYSAIRES

Les tumeurs hypophysaires peuvent intéresser trois types de cellules ; des gynécomasties ont été décrites chez des malades atteints d'adénomes partant de chacune de ces trois lignées.

Acromégalie :

Est liée à la présence d'un adénome éosinophile apparaissant après la puberté.

Les principales manifestations cliniques sont les déformations de la face et des extrémités.

Les troubles endocriniens sont : hypertrichose, diminution des fonctions génitales, et parfois gynécomastie.

Adénomes basophiles :

déterminent une maladie de Cushing.

Adénomes chromophobes :

déterminent des troubles endocriniens variables :

- syndrome adiposo-génital de Babinsky-Fröhlich
obésité rhizomélique
chute des poils, peau fine et sèche, frilosité
insuffisance génitale : atrophie testiculaire et si la maladie est prépubertaire, absence de développement des caractères sexuels secondaires.
- diabète insipide : dû assez souvent à une tumeur de la région hypophysaire.

On a rapporté quelques cas de gynécomasties pour chacune de ces tumeurs.

2) CAUSES NEUROLOGIQUES (exceptionnellement)

- Méningo encéphalites
- Maladie de Parkinson (Guy Laroche)
- Traumatismes crâniens.
- Maladie de Wilson (Menville)
- Phocomélie (Maranon)
- Traumatismes psychiques (Kuhnke)

1) Oestrogènes

- traitement d'un cancer de la prostate. L'apparition d'une gynécomastie est de règle, au point que certains en ont fait critère pour l'évaluation des doses à administrer. Il faut noter que la gynécomastie disparaît quelquefois lorsqu'on augmente notablement les doses (probablement par un mécanisme hypophysaire, l'excès d'oestrogènes inhibant la sécrétion d'une hormone mammothrope.

- traitement pour alopécie (cas de Wheeler)
 - traitement pour hémophilie (Vincent)
 - traitement pour retard de croissance (Turpin et Oury)
- On peut en rapprocher les gynécomasties professionnelles

suivantes :

- chez les éleveurs de poulets
- l'absorption percutanée est même suffisante : ouvriers manipulant des solutions concentrées de folliculine.
- chez les polytransfusés (sang venant de femmes) (Freukel).

2) Androgènes

L'administration de propionate de testostérone a assez souvent déterminé l'apparition d'une gynécomastie. (Linquette en a rapporté deux cas récemment). On sait que l'organisme peut transformer ce produit en oestrogènes : West, Damart, Sarro et Pearson rapportent les observations de deux femmes ovariectomisées et surrénalectomisées pour cancer du sein avec métastases ; après administration de propionate de testostérone ils ont retrouvé dans les urines de l'oestrone et de l'oestradiol, alors qu'avant administration de l'androgène ils n'avaient pas identifié ces corps dans l'urine.

Il faut toutefois noter que les androgènes ont assez souvent été administrées dans le but de réduire une gynécomastie et parfois avec un certain succès.

3) Progestatifs

Curtis (Obst. & Gyn. 23, 295, 1964) rapporte le cas d'un nourrisson nourri au sein et dont la mère prenait un progestatif de synthèse (Enovid). Il présenta une gynécomastie qui disparut quelques semaines après l'arrêt du traitement.

4) Glucocorticoïdes

Amalric cite un cas après administration de prednisone pour polyarthrite.

Michon et Manou rapportent quelques cas après administration de DOCA.

5) Gonadotrophines (Prolan ou gonadotrophine chorionique)

Administrées de façon prolongée.

6) Vitamine D2

Levrat et Brette en rapportent trois cas après administration de doses très importantes pour traiter une tuberculose.

7) Insuline

Ajoutée à des cultures de glandes mammaires in vitro, elle est capable de créer un développement papillomateux épithélial des canaux galactophores.

Les observations de gynécomastie sont très rares chez les diabétiques.

8) Digitaliques

De nombreuses gynécomasties sont apparues chez des cardiaques soumis à un traitement digitalique. Elles surviennent surtout chez des personnes âgées de plus de 50 ans et même pour Dall chez les vieillards.

Les produits incriminés sont : digitaline, ouabaïne, strophantus, lanatoside C.

L'augmentation du volume de la glande mammaire est indépendant de la dose, mais dépend beaucoup de la durée du traitement.

Tous les auteurs s'accordent pour retenir l'hypothèse de Lewinn qui souligne l'analogie de structure chimique qu'il existe entre les glucosides de la digitale et le radical cyclopentanohyperdrophénantrène que l'on retrouve dans les corps stéroïdes. Lewinn suppose que les glucosides de la digitale subissent une transformation dans le foie avant d'être excrétés dans les urines. L'insuffisance des fonctions hépatiques intensifierait alors les effets oestrogéniques des corps stéroïdes qui sont contenus dans la digitale.

9) Autres médicaments

- sulfate d'amphétamine : Tooley en 1949 rapporte cinq cas de gynécomastie chez des malades ayant reçu des doses de 170 à 440 mg.

- réserpine, chlorpromazine : quelques gynécomasties ont été observées mais ces produits provoquent plutôt des galactorrhées.

- griséofulvine : quelques cas ont été rapportés. Dans les cas de Durand et Coll. (Minerva Med. 55, 2422, 1964) il s'agit de quatre jeunes enfants traités pour une teigne par un gramme par jour et chez lesquels apparut après au moins quarante jours de traitement une gynécomastie qui régressa quelques semaines après l'arrêt du traitement.

- sulpiride : médicament de découverte récente, présenté comme agissant sur le système nerveux autonome et l'hypothalamus. Cas rapportés par A. Gorins et A. Netter).

- spironolactones : assez nombreuses observations ; 3 cas au cours du colloque sur les spironolactones (Evian, 4 & 5 juin 1962). Trois cas rapportés dans le Lancet en 1962 & 63. Deux cas par Bernard dans sa thèse. D'autres cas encore en 1964 (Brit. Med. J. 1, 169). Comme pour les digitaliques il existe une analogie entre les structures chimiques de ces produits et celles des stéroïdes. On peut donc supposer que les spironolactones sont métabolisées en substances possédant une action oestrogénique (car les gynécomasties rapportées sont presque toutes survenues chez des insuffisants hépatiques) ou bien que les spironolactones ont un effet oestrogénique par elles mêmes qu'une insuffisance de dégradation au niveau du foie leur permet d'exprimer.

- Iode 131 (Bauer et Goodwin), dans le traitement de la maladie de Basedow. Il faut invoquer ici non l'action de l'iode lui-même mais une freination thyroïdienne provoquant une stimulation hypophysaire.

- Histamine, en ionisation thoracique chez un asthmatique. (cas de Michon).

- Uréthane à doses élevées (Korting) utilisé dans le traitement du mycosis fungoïde.

- Amitriptyline (Sudre, Laine et Gil). thymoanaleptique Avec des doses de 75 à 100 mg par jour pendant plus de 2 mois. La gynécomastie dans les deux observations rapportées s'accompagnait d'impuissance sexuelle et d'extinction de la libido.

Enfin, tout récemment, Kaminsky a observé plusieurs cas de gynécomasties dues à une immobilisation prolongée chez des grands traumatisés (J. A. M. A. 29 déc. 1969, 210, N° 13, p. 2395). Il s'agit de cinq blessés longtemps immobilisés dans un grand plâtre à la suite de fractures du fémur, graves ou associées à d'autres fractures. L'examen releva une augmentation des 17 hydroxycorticostéroïdes et de la FSH. Les testicules étaient normaux et il n'existait pas d'autre explication à ces gynécomasties.

Pathogénie

PHYSIOLOGIE

A) Action des hormones

Oestrogènes : l'action essentielle s'exerce sur les canaux galactophores dont la croissance se trouve stimulée. Ils possèdent aussi une action sur le développement des acini.

Progestérone : hyperplasie des acini glandulaires et du tissu conjonctif périacineux.

Association oestrogènes-progestérone : elle est considérée comme suffisante pour déterminer, en l'absence d'ovaire un développement mammaire complet, avec formation des acini.

Testostérone : hyperplasie du stroma périlobulaire ; il existe d'autre part une action dépressive des androgènes sur l'action des oestrogènes.

Corticoïdes surréniaux : la D. O. C. A. possède un double potentiel mammo-trope : oestrogène-like et progestérone-like (Smith).

B) Action des stimulines hypophysaires

Hypophysectomie : le testicule s'atrophie, l'examen histologique montre des tubes séminifères sans élément de la lignée séminale : la spermatogénèse est bloquée, les cellules de Leydig cessent de produire la testostérone.

La FSH (Folliculo-stimulating hormone) : stimule la croissance des tubes séminifères.

L'ICSH (Interstitial Cells Stimulating Hormone) : l'administration de ICSH après action de la FSH provoque :

- * un accroissement du tissu interstitiel testiculaire
- * la stimulation de la sécrétion de testostérone.

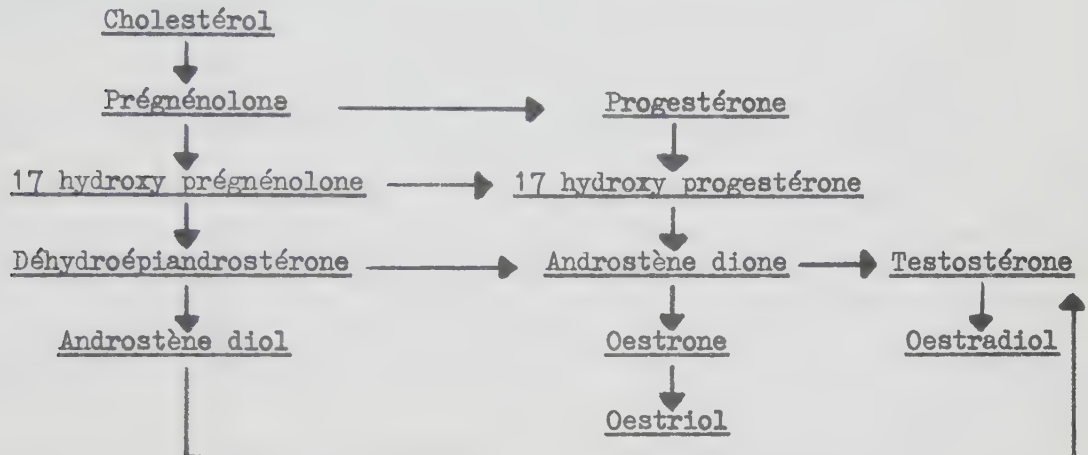
C) Mécanisme de contrôle de l'hypophyse

Les cellules de Sertoli dont la sécrétion oestrogénique est commandée par la FSH sécrètent une hormone : l'inhibine (oestrogène) qui par un mécanisme de rétrocontrôle agit sur l'hypophyse pour régler la sécrétion de FSH. Les cellules de Leydig sécrètent des androgènes en étant stimulées par l'hormone ICSH, et le taux d'androgènes circulants agit par rétrocontrôle sur l'hypophyse pour régler la sécrétion de ICSH.

Dans les deux cas il y a, outre cette auto-régulation, une intervention du diencéphale : celui-ci module l'excitation et la réponse de l'adénohypophyse par l'intermédiaire de substances élaborées dans le système nerveux et transportées par voie sanguine (système porte hypophysaire).

HORMONES STEROIDES

A) Biosynthèse : les précurseurs immédiats des oestrogènes sont les androgènes.



B) Métabolisme intermédiaire

Il existe une régulation des quantités relatives des différents corps ; cette régulation se fait au niveau du foie. L'oestradiol s'équilibre avec l'oestrone qui est partiellement transformée en oestradiol.

Ces différents oestrogènes sont ensuite glucuroconjugés (95 %) et partiellement sulfoconjugés (5 %). Mais 20 à 25 % seulement des oestrogènes sont excrétés sous forme de phénolstéroïdes, 75 à 80 % sont transformés en produits de dégradation qui ne sont pas encore indentifiés.

ROLE DE L'HYPEROESTROGENIE

On connaît l'action hyperplasante des oestrogènes sur les constituants de la glande mammaire. Une hyperoestrogénie est incontestablement à l'origine de nombreuses gynécomasties :

- tumeurs corticosurréaliennes où l'élimination est constamment élevée et dans des proportions considérables.
- traitements oestrogéniques.
- probablement les tumeurs d'origine Sertolienne.
- tumeurs à cellules de Leydig ; mais ici le rôle de l'hyperoestrogénie est moins évident. En effet, une augmentation de l'élimination urinaire des phénols stéroïdes n'est retrouvée que dans un tiers des cas environ (Guinet et Coll.) et d'autre part, un taux élevé de phénolstéroïdes urinaires a été noté dans plusieurs observations de tumeurs testiculaires à cellules intersticielles sans gynécomastie.

- les hyperoestrogénies provoquées par une présence excessive de gonadotrophines : chorio-épithéliomes et crise mammaire du nouveau-né.

- grandes dénutritions et affections hépatiques : on invoque chez ces malades un défaut de dégradation des oestrogènes au niveau du foie par dépression des fonctions enzymatiques et effectivement, on retrouve chez ces malades la présence d'un taux élevé d'oestrogènes.

- on admet que les gynécomasties apparaissant au cours des traitements par l'isoniazide relèvent du même mécanisme : insuffisance de dégradation des oestrogènes provoquée ici par la carence en vitamine B6.

- plusieurs médicaments sont responsables de gynécomasties du fait de l'analogie (par leur structure chimique) avec les hormones stéroïdes : spironolactones, glucocorticoïdes, vitamine D2, digitaliques.

Donc : L'hyperoestrogénie est la pathogénie la plus évidente et on peut l'invoquer pour expliquer un grand nombre de gynécomasties, tout en sachant que les dosages des phénolstéroïdes faits dans les urines ne peuvent pas servir de critère absolu pour dire que la cause d'une gynécomastie est ou non une hyperoestrogénie car 80 % des oestrogènes sont transformés en produits de dégradation qui ne sont pas encore connus et on peut très bien supposer que ces produits peuvent provoquer l'apparition d'une gynécomastie.

THEORIE D'UNE MODIFICATION DU RAPPORT OESTROGENES/ANDROGENES

Cette hypothèse présente l'avantage de recouvrir l'hypothèse de l'hyperoestrogénie en valeur absolue et d'y ajouter les cas où il existe une baisse du taux d'androgènes. (cas des atrophies testiculaires, des gynécomasties de la puberté).

Il faut apporter à la valeur de ce rapport tel qu'on le mesure en pratique deux restrictions :

* nous avons déjà vu le taux réel d'oestrogènes était difficile à connaître et que, d'autre part, si un seul oestrogène est impliqué dans la détermination d'une gynécomastie, ce rapport peut très bien être normal.

* d'autre part, on sait maintenant que la testostérone circule liée en majeure partie à des protéines sanguines et que la globuline liant cette hormone. (P. L. T. ou T. B. T. : testostérone binding protein) est un nouveau paramètre dont il faut tenir compte (on mesure l'affinité des protéines sériques pour la testostérone). Cette même protéine lierait aussi l'oestradiol (Stéroïd binding protein).

On peut donc penser que la pénétration des hormones stéroïdes dans les organes cibles pourrait dépendre de l'importance de cette liaison "SBP-stéroïde". C'est elle qui conditionne l'antagonisme biologique existant entre la testostérone et l'oestradiol, alors même que la concentration de l'oestradiol dans le plasma tient sous sa dépendance le nombre de sites de liaison de la protéine. (Aubert, Arroyo et Mercier).

TROUBLES DU COMPLEXE DIENCEPHALO-HYPOPHYSIAIRE

Certaines gynécomasties ne peuvent pas être comprises sans faire intervenir un facteur hypophysaire ou diencéphalique ce qui revient presque au même quand on connaît les rapports de dépendance de l'hypophyse vis à vis de l'hypothalamus.

- gynécomasties des tumeurs hypophysaires.
- radiothérapie diencéphalique (Amalric).
- d'autre part on a vu des gynécomasties régresser au cours d'encéphalographie gazeuse, de radiothérapie hypophysaire, d'implantation de produit radioactif dans la selle turcique (Linguette).
- enfin, il faut aussi expliquer ainsi les gynécomasties apparues après une méningite, un traumatisme crânien.

Dans de nombreux cas, on ne peut séparer l'hyperoestrogénie d'une variation du taux des stimulines hypophysaires ; on sait en effet que toute variation du taux d'hormones stéroïdes circulantes provoque une modification de la sécrétion de stimulines par un mécanisme de rétrocontrôle.

Donc : L'hypophyse joue certainement un rôle important dans l'apparition des gynécomasties, soit en réponse à des incitations hormonales, soit sous l'influence de l'hypothalamus.

ROLE DU FACTEUR DE SENSIBILITE INDIVIDUELLE

A) Sensibilité générale

En fonction de l'activité des fonctions enzymatiques du foie. Pour la dégradation de l'isoniazide par exemple ; celle-ci est totalement inactivée par acétylation 6 à 8 heures après son absorption. Mais la vitesse d'inactivation varie beaucoup d'un sujet à l'autre (dans une proportion de 1 à 6 à la deuxième heure). Les sujets se répartissent en deux catégories : les acétyleurs lents et les acétyleurs rapides. Cette répartition est déterminée par un caractère génétique, le caractère "acétylation lente" étant récessif. Cette différence pourrait expliquer qu'avec des mêmes doses de médicaments certains tuberculeux fassent des gynécomasties et d'autres pas.

B) Réceptivité locale de la glande mammaire

Le rôle de ce facteur est fondamental. En effet, comment expliquer les gynécomasties unilatérales quand elles sont provoquées par un traitement médicamenteux par exemple, sinon par une sensibilité plus grande du sein qui se développe alors que l'autre sein ne se développe pas, bien qu'il soit soumis aux mêmes stimulations. On comprend donc a fortiori que les mêmes stimulations provoquent l'apparition d'une gynécomastie chez certains individus et pas chez d'autres. On peut donc dire qu'il existe pour certains seins une prédisposition à développer une gynécomastie.

Levi-Valensi, pour les gynécomasties survenant lors des affections pulmonaires fait intervenir un élargissement du lit vasculaire pulmonaire.

Pour les gynécomasties de cause loco-régionale, le rôle du traumatisme ou de l'irritation nerveuse périphérique radiculo-sympathique est évident.

Pour Klotz l'apparition au niveau de la mamelle de conditions propices à l'apparition d'une gynécomastie serait liée à une action permissive du système nerveux, soit qu'elle résulte d'une perturbation nerveuse périphérique, soit du retentissement périphérique sympathique d'un déséquilibre central diencéphalique.

CONCLUSION

Le tableau ci-dessous résume l'étiologie des gynécomasties, et fait apparaître qu'en somme la pathogénie comprend un rôle important de la quantité d'oestrogènes présente dans l'organisme (augmentation en valeur absolue ou relativement au taux d'oestrogènes) avec interaction au niveau de l'axe diencéphalo-hypophysaire ; et d'autre part un rôle aussi très important de réceptivité mammaire, lui-même semblant être sous la dépendance du système nerveux sympathique.

Sachant l'importance de l'hypothalamus dans la régulation du système nerveux sympathique, on conçoit que le diencephale peut, par son action sur le système sympathique et à l'occasion de désordres endocriniens, être considéré comme intervenant de façon importante dans l'apparition de beaucoup de gynécomasties.

(1) Causes "physiologiques"

- crise mammaire du nouveau-né
- gynécomasties de la puberté

(2) Causes locales

- traumatismes le plus souvent
- atteintes neurologiques périphériques :
 - * syndrome de Guillain-Barré
 - * polynévrite
 - * zona
 - * naevi pigmentaires
- atteintes neurologiques médullaires
 - * paraplégie traumatique
 - * poliomyélite
 - * myélite d'Erb
 - * syndrome pyramidal

(3) Causes testiculaires

- tumorales :
 - * tumeurs à cellules de Leydig
 - * tumeurs dysembryonnaires : .tératomes
 .chorio-épithéliomes
 - * tumeurs des cellules de Sertoli
 - * séminomes
-
- non tumorales :
 - * atrophies testiculaires : .après orchite (ourlienne surtout)
 .dues à une cryptorchidie
 .après un traumatisme ou après irradiation
 - * syndrome de Klinefelter
 - * testicule féminisant

(4) Causes surrénaliennes

- * tumeurs féminisantes (malignes)
- * hypercorticisme
- * de façon tout à fait exceptionnelle : .maladie d'Addison
 .syndrome de Cushing

(5) Autres causes endocriniennes

- Hypophyse

- * acromégalie
- * adénomes acidophiles
- * très rarement : adénomes chromophobes

- Thyroïde

- * hyperthyroïdie
- * adénome toxique

(6) Causes broncho-pulmonaires

- Tumeurs bronchiques

- * gynécomastie isolée
- * syndrome gynécomastie dysacromélie

- Toutes les affections broncho-pulmonaires graves ou prolongées

(7) Hépatiques et nutritionnelles

- cirrhoses
- hémochromatose
- cancer du foie
- hépatites
- grandes dénutritions
- béri-béri

(8) Système nerveux central

- méningites
- atteintes de l'hypothalamus
- traumatismes crâniens

(9) Causes iatrogènes

- médicaments anti-tuberculeux : * isoniazide
 * éthionamide
- oestrogènes
- propionate de testostérone - progestatifs
- gluco-corticoïdes : * DOCA
 * prednisone

- vitamine D2
- digitaliques
- psychotropes : * chlorpromazine
 - * amphétamines
 - * sulpiride
 - * réserpine, chlorpromazine
 - * amitriptyline
- insuline, Iode 131, griséofulvine, histamine, uréthane, spironolactones
- lors des immobilisations prolongées.

B I B L I O G R A P H I E

- 1) AMALRIC : Les gynécomasties (étude de 113 cas).
Presse med. 1960, 68, N° 42 p. 1562
- 2) AZERAD & CORIAT L. Glande mammaire
EMC GLA (2) 10.034 AIO
- 3) BARIETY M., COURY C. & RULLIERE R. : Les syndromes paranéoplasiques dans le cancer broncho-pulmonaire primitif - J. Fran. Med. Chir. Thor. janv. 1964, 18, N° 1, 19-68.
- 4) BERNARD : Traitement au long cours par les spironolactones (2 cas de gynécomastie) Thèse Med. Marseille 1964 N° 143.
- 5) BERNHEIM & Coll. : Gynécomastie révélatrice d'une tumeur leydigienne à évolution lente. Particularités évolutives et anatomopathologiques. Ann. Endocr., mai-juin 1969, 30, N° 3, p. 480-487.
- 6) BISHOP, VAN MEURS, WILLCOX, & ARNOLD : Interstitial cells tumors of the testis in a child. Brit. Med. Jour. N° 5168 p. 238-242.
- 7) BROGARD J. M., MAURER M. & PHILIPPE E. : Gynécomastie et tumeur à cellules de Leydig. Presse Médicale 20 mai 1967 75 N° 24, p. 190-191
- 8) COLLINS D. H. & PUGH R.C. : Classification and frequency of testicular tumors. British Journal of Urology 36 1/11/64 suppl.
- 9) DALY D. W., DOSSETT J. A. & JULL J. W. : Tératome du testicule oestrogéno sécrétant et de sexe chromatinien positif, avec gynécomastie. Brit. J. Surg., sept. 1963, 50, N° 226, p. 806-819.
- 10) DECOURT J., JAYLE M.F., & MASSIN J. P. : Etude de 49 cas de gynécomasties apparemment isolées de l'adolescence. Sem. des Hôp. de Paris 38, N° 21, 4-14 avr. 1962.
- 11) DECOURT J. EMC GLA 10.015 BIO Syndromes d'hyperfonctionnement cortico-surrénaux
- 12) FAUVET J. & ROUJEAU J. EMC GYN 4 860 A 10
- 13) FESSARD Cl. : les tumeurs masculinisantes et féminisantes chez l'enfant. Gazette Med. de Fra. T77 N° 5 du 5/2/70 p. 709.
- 14) GASCARD E., PAYAN H. et MICHEL BECHET M. : Ostéoarthropathie hypertrophique pneumique avec gynécomastie et pachydermie plicaturée symptomatique d'un carcinome bronchique épiermoïde. Marseille méd. 1962 99 N° 8, p. 620-627.
- 15) GERNEZ-RIEUX C., MACQUET V. & MAHIEU P. : Les perfusions d'éthionamide dans le traitement d'attaque de 271 cas de tuberculose pulmonaire récente bacillifère, Med. & Hyg. 22, N° 644, p. 525, 3 juin 1964.

- 16) GERWIG W. H., CIUNTRYMAN L. K., HARRISSON I. & GOTTSCHALK R. G.
Tumeur à cellules intersticielles du testicule. Une observation rapportée avec gynécomastie associée. Am. J. Surg. mai 1964, 107, N° 5, 760-764.
- 17) GIORGI : Observations sur la gynécomastie - Ann. Endocr. 1961, T 22.
- 18) GIROUD & LELIEVRE - Eléments d'embryologie.
- 19) GOLDMAN K. P. : Gynécomastie et cancer bronchique
Brit. J. Dis. Chest. juil. 1961, 55, N° 3, p. 162-165.
- 20) HARDY J. D. : Gynécomastie associée à un cancer bronchique.
J. A. M. A. 30 juil. 1960, 173, N° 13, p. 1462-1465.
- 21) JOUIN CAURIER D., CHIMENES H. & KLOTZ H. P. : Gynécomastie révélatrice d'une tumeur testiculaire méconnue (un cas de séminome, un cas de tumeur Leydigienne). Ann. Endocr., mai-juin 1968, 29, N° 3, p.385-394.
- 22) KLOTZ H. P. : L'action permissive du système nerveux dans le développement des gynécomasties. Ann. Endocr. 1961, T 22, p. 809.
- 23) LABRAM Cl. : Gynécomasties et galactorrhées d'origine médicamenteuse.
Concours Med. 87, 46, 6639-6640, 13 nov. 1965.
- 24) LEVI-VALENSI P., CHAULET P., BEN MILOUD M., LACROIX R. & MOKHTARI L. :
Les gynécomasties en pratique pneumologique (à propos de 30 gynécomasties observées dans un service de pneumo-physiologie).
Sem. Hôp. Paris, 8 déc. 1964, 40, N° 53, 2882-2889.
- 25) LEWINN E. B. : Gynecomastia during digitalis therapy, New England J. Med. 248-316, 19 fev. 1953 anal. in Circulation 9, 4, 624, Avr. 54.
- 26) LINQUETTE M. & GASNAUT J. P. : Les gynécomasties.
Rev. du Prat., tome XVI, N° 12, p. 1561, 21 avril 1966.
- 27) LINQUETTE M. : Le traitement des gynécomasties
Med. & Hyg., p. 336, N° 773, 29 mars 1967.
- 28) MAGENDIE J., VINCEDEAU J. & REGNIER M. : Gynécomastie et tumeur du testicule. Gynaecologia, 1957, (suppl. 144) p. 30-34.
- 29) MALDRAN : Gynécomasties et chimiothérapie antituberculeuse.
Thèse Paris 1965.
- 30) MASSIN : Les gynécomasties à propos de 110 observations.
Thèse Paris 1962.
- 31) MAUVAIS-JARVIS P. & BERCOVICI J. P. : Biogénèse des stéroïdes ovariens
Presse Med. 1968 76, p. 571-574.
- 32) MICHON P., LARCAN A. & GUERCI O. : Gynécomasties
Gazette des Hôp., N° 19, juil. 1962, p. 889.

- 33) MOLINA Cl. & CHEMINAT J. C. : Les troubles endocriniens au cours de la chimiothérapie antituberculeuse.
Le poumon et le coeur 20, N° 4, 355, 1964.
- 34) MORAND Ph., CHATELAIN B. & HENIN J. M. : Comment prévenir, reconnaître et traiter l'intoxication digitalique ? Colloque du service de cardiologie. Rev. de Med. Tours, 3, 6, 611-625, sept-oct. 1969.
- 35) OLMER J., GASCARD E., MONGIN M. & SERRATRICE G. : Les gynécomasties des cardiaques. Marseille Med., 91, 7, 491, 1954.
- 36) PERRAULT M. & DRY J. : Gynécomasties, médicaments et galactorrhées. Revue du Prat., Tome XIV, N° 33, 21 dec. 1964.
- 37) PLICHET A. : Les gynécomasties consécutives à un traitement digitalique. Presse Médicale, 61, 37, 784, 30 mai 1953.
- 38) SALTER W. T., KLATSKIN G. & HUM F. D. : Gynecomastia due to malnutrition. Endocrine Studies, Ameri. J. Med. Sci., T 213, p. 31, 1947.
- 39) SELYE, MAC EVAN, & COLLIP : Effect of testosterone on mammary gland. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 34, p. 201, 1936.
- 40) SERALINE : Apport de la mammographie à l'étude des affections du sein chez l'homme. Thèse Paris 1965.
- 41) SHIMKIN M. B., GRADY H. G. & ANDEVONT H. B. : Induction of testicular tumors and other effects of stilbestrol, cholesterol pellets in strain mice. J. Nat. Cancer inst., 3, p. 65, 1941.
- 42) SICHEL J. Ph. : A propos d'un cas de tumeur à cellules de Leydig avec gynécomastie bilatérale chez un adulte. Thèse Paris 1968.
- 43) SUDRE Y., LAINE T. & GIL R. : Les gynécomasties médicamenteuses - A propos de deux observations à l'amtriptyline. Revue Med. Poitiers, 1, 1, 22-25, 1969.
- 44) TACON : La gynécomastie. Rapport à la VI^e réunion d'endocrinologistes. Ann. Endocr. Paris 1961, 22, N° 5, 632.
- 45) TREVES : Gynécomasties - Cancer, juin 58, 11, N° 6, p. 1083.
- 46) TOURNEUR R. : Les tumeurs cortico surrénaliennes. Revue du Prat., 1966, tome XVI, N° 31, p. 4195.
- 47) TAGNON : Annales Endocr., 1961, 22.
- 48) VOSSAERT M. : Etude clinique d'une forme injectable d'éthionamide. Thèse Med., Lille 1962.
- 49) WARR A. C. : Tumeurs des cellules de Sertoli et gynécomastie. Proc. Roy. Soc. Med., sept. 1967, 60, N° 9, p. 900-901.

- 50) WEST, DAMAST, SARRO, & PEARSON : Conversion of testostosterone to oestrogens in castrated adrenalectomized human females. Journal of biological chemistry, 218, p. 409-418, 1956.
- 51) WHEELER C. E., CAWLEY E. P., GRAY H. T., & CURTIS A. C. : la gynécomastie : revue et analyse de 160 cas. Ann. Int. Med. Philad. mai 1954, 40, N° 5, p. 985-1004.
- 52) WRIGHT D. G. : Gynécomastie due à une tumeur testiculaire. Proc. Roy. Soc. Med. mai 1967, 60, N° 5, p. 479.

VU et permis d'imprimer

Le Recteur de
l'Académie de Paris

R. MALLET

VU

Le Président de thèse

H. DESGREZ

